



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

REC'D 23 SEP 1999

WIPO PCT

EJ k u

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

98115141.8

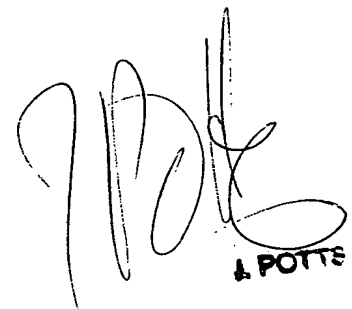
PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.


J. POTTS

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

07/07/99

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

**Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation**

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 98115141.8

Anmeldetag:
Date of filing: 12/08/98
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH
78467 Konstanz
GERMANY

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:

Orale Darreichungsform für Pyridin-2-yl-methyl-sulfinyl-1H-benzimidazole

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

A61K9/28, A61K31/44, A61K9/20

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Neue orale Darreichungsform für Pyridin-2-yl-methyl-sulfinyl-1H-benzimidazole

Gegenstand der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue orale Darreichungsform für Pyridin-2-yl-methyl-sulfinyl-1H-benzimidazole.

Stand der Technik

Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole und dazu strukturverwandte Verbindungen, wie sie beispielsweise aus EP-A-0005129, EP-A-0166287, EP-A-0174726, EP-A-0268956, DE-A-3531487 und EP-A-0434999 bekannt sind, besitzen aufgrund ihrer H^+/K^+ ATPase hemmenden Wirkung in erheblichem Maße Bedeutung bei der Therapie von Krankheiten, die von einer erhöhten Magensäuresekretion herrühren. Beispiele für im Handel oder im fortgeschrittenen Stadium klinischer Erprobung befindliche Wirkstoffe aus dieser Gruppe sind 5-Methoxy-2-[(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Omeprazol), 5-Methoxy-2-[(S)-(4-methoxy-3,5-dimethyl-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (prop. INN: Esomeprazol), 5-Difluormethoxy-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Pantoprazol), 2-[3-Methyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-2-pyridinyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Lansoprazol), 2-[[4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol (INN: Rabeprazol), 2-[2-(N-Isobutyl-N-methylamino)benzylsulfinyl]-benzimidazol (Leminoprazol) und 2-(4-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-cyclohepta[b]pyridin-9-ylsulfinyl)-1H-benzimidazol (Nepaprazol).

Eine gemeinsame Eigenschaft der vorstehend genannten Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole ist die – für ihre Wirksamkeit letztlich unerläßliche – Säureempfindlichkeit dieser Wirkstoffe, die sich an ihrer starken Neigung zur Zersetzung in neutraler und insbesondere saurer Umgebung zeigt, wobei stark gefärbte Zersetzungsprodukte entstehen.

Es hat in der Vergangenheit nicht an erheblichen Anstrengungen gefehlt, trotz der Säureempfindlichkeit der Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole zu stabilen und lagerfähigen oralen Darreichungsformen zu gelangen, die diese Verbindungen enthalten. Ebenso hat es nicht an Anstrengungen gefehlt, für bestimmte Anwendungszwecke zu maßgeschneiderten Darreichungsformen für Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole zu gelangen.

In dem europäischen Patent EP-B1-244 380 wird für bestimmte Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole eine orale Darreichungsform beansprucht, bei der der im Tabletten- bzw. Pelletkern vorliegende

Wirkstoff vor der Magensäure durch einen magensaftresistenten Überzug geschützt ist, wobei sich zwischen Wirkstoffkern und magensaftresistentem Überzug noch eine wasserlösliche Zwischenschicht befindet, die Kern und sauren Überzug voneinander schützen soll.

Der Schutz der Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole vor Magensäure durch Aufbringung eines magensaftresistenten Überzugs kann als bisherige Methode der Wahl angesehen werden, wenn es um orale Darreichungsformen für diese Wirkstoffklasse geht. Die magensaftresistenten Überzüge, deren Magensaftresistenz auf der Tatsache beruht, daß in einem Polymer freie Säuregruppen (insbesondere Carboxylgruppen) vorliegen, müssen aber von den säureempfindlichen Wirkstoffkernen durch geeignete Maßnahmen separiert werden. Dies geschieht durch Aufbringung bzw. Erzeugung einer wie auch immer zusammengesetzten schützenden Zwischenschicht (siehe z.B. EP-B1-589 981, WO-A-9601624, WO-A-9623500, WO-A-9624338, WO-A-9402140, WO-A-9712580 und WO-A-9800115).

Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß ein magensaftresistenter Überzug für Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole entbehrlich ist, wenn der statt dessen verwendete Überzug dermaßen konzipiert ist, daß der Wirkstoff erst nach einer definierten Zeit, nämlich nach der Magenpassage, freigesetzt wird. Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß bei geeigneter Konzeption des den Wirkstoff enthaltenden Kerns die Freisetzung des Wirkstoffs – wenn sie einmal eingesetzt hat – innerhalb eines kurzen Zeitraumes erfolgt, so daß ein rasch ansteigender und hoher Wirkstoff-Blutspiegel erzielt wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit eine orale Darreichungsform für Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole und ihre Salze, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie den Wirkstoff zusammen mit Tablettensprengmittel enthält und mit einem an sich für Retardierungen üblichen Filmüberzug versehen ist.

Als orale Darreichungsformen kommen beispielsweise – gewünschtenfalls in Kapseln abgefüllte - Pellets, Mikrotabletten, Minitabletten oder insbesondere Tabletten in Frage.

Als Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole im Sinne der Erfindung kommen beispielsweise Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Leminoprazol, Nepaprazol und insbesondere Pantoprazol in Frage.

Als Salze der Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole seien in erster Linie die Salze mit Basen, insbesondere das Natrium-, Kalium-, Calcium- und Magnesiumsalz genannt. Besonders bevorzugt ist das Pantoprazol-Natriumsalz, insbesondere das Pantoprazol-Natrium-Sesquihydrat.

Als Tablettensprengmittel kommen die üblichen, dem Fachmann bekannten Mittel in Frage. Beispielsweise seien genannt bestimmte Cellulosederivate (z.B. Natriumcelluloseglykolat und Tylosen), Stärke, Mittel auf der Basis von Natriumcarboxymethylcellulose und Kartoffelstärke (z.B. Primojel), Natriumcarboxymethylstärke (z.B. Explotab), Bentonit, Natriumalginat oder Pektin, insbesondere aber chemisch indifferente Mittel wie kreuzvernetztes oder quervernetztes Polyvinylpyrrolidon (z.B. Crospovidone). Der Gehalt an Tablettensprengmitteln beträgt üblicherweise zwischen 2 und 10 Gew.-% bezogen auf den Gesamtkern. Je nach Art des Tablettensprengmittels können aber auch größere Gehalte zur Anwendung kommen, im Falle von Crospovidone beispielsweise 20 – 35 Gew.-%.

Neben dem Tablettensprengmittel enthalten die Tablettenkerne gewünschtenfalls weitere Hilfsstoffe und Füllstoffe bzw. Bindemittel. Als Hilfsstoffe kommen insbesondere Gleit- und Trennmittel zum Einsatz. Hier seien beispielsweise Calciumsalze höherer Fettsäuren, wie z.B. Calciumstearat genannt. Als Bindemittel sei insbesondere Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und gewünschtenfalls zusätzlich als Füllstoff bevorzugt Mannit genannt.

Zur Erhöhung der Stabilität der Tablettenkerne hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole in Form ihrer Salze und/oder unter Zusatz einer oder mehrerer basisch reagierender physiologisch verträglicher anorganischer Verbindungen einzusetzen. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhaft hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt.

Als für Retardierungen übliche Filmüberzüge seien Membranen aus Kunststoffen mit geringem Quellvermögen in Wasser genannt, in die kleine lösliche Teilchen eingebettet sind, oder insbesondere solche quellfähigen Kunststoffmembranen, die einen geringen Anteil eines geeigneten Salzes enthalten, das die Permeabilität des Filmüberzugs bedingt.

Als Kunststoffe für den Aufbau der Membranen sind solche geeignet, die wasserunlöslich und physiologisch verträglich sind. Als Kunststoffe mit geringem Quellvermögen in Wasser werden für die Zwecke der vorliegenden Erfindung beispielsweise solche verstanden, die in wässrigem Medium nicht mehr als 5 Gew. % Wasser aufnehmen. Als besonders geeignet hierfür werden Celluloseether und Celluloseester angesehen. Daneben eignen sich als Kunststoffe auch Polymere wie Polyvinylchlorid. Als quellfähige Kunststoffe seien insbesondere Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern genannt.

Als kleine lösliche Teilchen seien beispielsweise Laktosekristalle genannt, die vorzugsweise in mikronisierter Form eingesetzt werden. Die Korngröße beträgt zweckmäßigerweise weniger als 20 µm, vorzugsweise weniger als 10 µm. Das Verhältnis von Kunststoff zu löslichen Teilchen kann in weiten Grenzen variiert werden. Bevorzugt ist ein Gewichtsverhältnis von Kunststoff zu löslichen Teilchen von etwa 2:1 bis 1:3. Bevorzugt ist ein Gewichtsverhältnis von 4:3 bis 4:5.

Als für die quellfähigen Kunststoffmembranen geeignete Salze seien beispielsweise Ammoniumsalze, insbesondere quartäre Ammoniumsalze genannt. In einer besonderen Ausgestaltung von Kunststoffmembranen handelt es sich bei einem Teil der Estergruppen eines Copolymerisats aus Acryl- und Methacrylsäureester um Estergruppen mit quartären Ammoniumstrukturen. Als Beispiel für solche Copolymerisate mit quartären Ammoniumgruppen sei Trimethylammoniummethacrylchlorid genannt (z. B. Eudragit RL oder Eudragit RS der Firma Röhm).

Der Freisetzeitpunkt der Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole kann durch Variation der Zusammensetzung der Membran und/oder durch Variation der Schichtdicke der Membran in einem weiten Bereich gesteuert werden. So erfolgt durch Erniedrigung der Schichtdicke der Membran, durch Erhöhung des Anteils an löslichen Teilchen, durch Verwendung der löslichen Teilchen in einer grobkörnigeren Form oder bei den quellfähigen Kunststoffmembranen durch Erhöhung des Anteils eines geeigneten Salzes (z.B. höherer Anteil an quartären Ammoniumgruppen im Copolymerisat aus Acryl- und Methacrylsäureester) die Freisetzung zu einem früheren Zeitpunkt.

Das Auftragen der Membran auf die Tablettenkerne erfolgt auf an sich bekannte Weise, insbesondere durch eine der üblichen Aufsprühtechniken. Hierzu wird eine Lösung des für die Membran vorgesehenen Kunststoffes bzw. Kunststoffgemisches in einem Lösungsmittel bzw. in einem Lösungsmittelgemisch oder bevorzugt eine wässrige Dispersion des Kunststoffes bzw. Kunststoffgemisches bereit. Die löslichen, mikronisierten Teilchen werden vor dem Aufsprühen in der Lösung suspendiert. Nötigenfalls wird die Suspension während des Aufsprühens gerührt, um ein Absetzen der suspendierten Teilchen zu verhindern. Im Falle des bevorzugten Arbeitens mit wässrigen Dispersionen sind die für die Permeabilität des Kunststoffs verantwortlichen Salze im Kunststoff selbst in Form quartärer Ammoniumgruppen bereits enthalten. Beim Auftragen der Membran aus einer wässrigen Dispersion kann auch unter alkalischen Bedingungen gearbeitet werden.

Die Membran kann die üblichen Hilfsstoffe, wie Weichmacher, Netzmittel, Farbstoffe und Antiklebemittel enthalten. Geeignet sind pharmakologisch verträgliche Weichmacher wie beispielsweise Polyethylenglycole, Paraffine, Glycerin oder Propylenglycol. Netzmittel sind gegebenenfalls erforderlich, wenn der Überzug mit Farblacken eingefärbt werden soll. In Frage kommen z.B. Sorbitanfettsäureester oder Salze der Dioctylsulfobernsteinsäure. Als Antiklebemittel seien insbesondere Calciumstearat oder Talkum genannt.

Bezüglich der Herstellung und des Aufbaus der Tablettenkerne wird beispielsweise auf die Ausführungen im Europäischen Patent EP-B1-589 981 verwiesen.

Die folgenden Beispiele für erfindungsgemäße Darreichungsformen erläutern die Erfindung näher ohne sie einzuschränken.

Beispiele**Beispiel 1: Tabletten****A. Tablettenkerne mit 10 mg Wirkstoff**

	<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>pro Kern</u>
(a)	Pantoprazol-Na x 1,5 H ₂ O	11,28 mg
(b)	Natriumcarbonat, wasserfrei	2,50 mg
(c)	Mannit	10,68 mg
(d)	PVP unlöslich (Crospovidone)	12,50 mg
(e)	PVP 90	1,00 mg
(f)	Calciumstearat	0,80 mg

Summe pro Kern 38,75 mg

(a) wird mit einem Teil von (b), (c) und (d) vermischt. Der Rest von (b) und (c) wird in die klare wässrige Lösung von (e) gegeben und mit (b) auf einen pH-Wert > 10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von (d) sowie (f) zugesetzt und das Granulat wird auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpresst.

B. Überzug

	<u>Inhaltsstoffe</u>	<u>Einwaage</u>	<u>Überzug pro Kern</u>
(g)	Eudragit RS 30 D	2400,00 g	4,876 mg
(h)	gereinigtes Wasser	4800,00 g	
(i)	Propylenglykol	144,00 g	0,975 mg
(j)	Ca-stearat	21,60 g	0,146 mg
(k)	1 N NaOH	81,10 g	0,002 mg
	Summe Filmauftrag	7446,70 g	6,000 mg

Die Inhaltsstoffe werden zu einer Dispersion verrührt, die vor der Verarbeitung gesiebt wird. Die Dispersion wird auf die unter A erhaltenen Kerne im geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

Der Überzugsauftrag von 6 mg pro Tablettenkern führt zu einer nach 2 Stunden spontan einsetzenden und vollständigen Wirkstofffreisetzung.

Beispiel 2: Kombinationen

Folgende Kombinationen von erfindungsgemäßen Tabletten (hergestellt gemäß Beispiel 1, enthalten 10 mg Wirkstoff, nachstehend „Tablette E“) und den bekannten magensaftresistenten Tabletten (hergestellt gemäß EP-B-589981, enthaltend 10 mg Wirkstoff, nachstehend „Tablette M“) sind beispielsweise denkbar, wobei die Tabletten in Hartgelatine kapseln Größe 3 abgefüllt werden:

- 1 Tablette E + 1 Tablette M
- 2 Tabletten E + 2 Tabletten M
- 3 Tabletten E + 1 Tablette M
- 1 Tablette E + 3 Tabletten M

Anstelle der magensaftresistenten Tabletten können auch die gemäß EP-B-589981 hergestellten Pellets verwendet werden.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen können zur Behandlung und Verhütung all der Krankheiten eingesetzt werden, die durch die Anwendung von Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazolen als therapierbar bzw. vermeidbar gelten. Insbesondere können die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen bei der Behandlung von Erkrankungen des Magens eingesetzt werden.

Mit den erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen wird – trotz der Verwendung eines üblichen Retardüberzuges – überraschenderweise kein retardiertes (d.h. über einen längeren Zeitraum mehr oder weniger gleichbleibendes) Freisetzungsverhalten erzielt. Vielmehr wird über einen bestimmten Zeitraum zunächst überhaupt kein Wirkstoff freigesetzt, wobei die Dauer dieses Zeitraumes – wie oben ausgeführt – durch Art und Dicke der Membran steuerbar ist.

Nach Ablauf des einstellbaren Zeitraumes wird dann innerhalb einer sehr kurzen Zeitspanne der gesamte Wirkstoff freigesetzt. Durch das Auflösen der in die Membran eingebetteten Teilchen wird die Membran porös bzw. durch das Quellen der permeablen Membran wird diese durchlässig und es dringt Wasser in den Kern ein; hierdurch beginnt das Tablettensprengmittel zu quellen, und wenn der Quelldruck ausreicht, um die Membran zu sprengen, wird der Wirkstoff spontan und vollständig freigesetzt.

Mit Hilfe der erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform läßt sich also eine Wirkstoffgabe zu einem späteren Zeitpunkt simulieren. Hierdurch eröffnet sich die Möglichkeit, an Stelle einer zweimal täglichen Gabe des Wirkstoffs eine einmal tägliche Gabe treten zu lassen, indem beispielsweise in ein- und derselben Darreichungsform (z.B. in einer Kapsel) zwei verschiedenartig freisetzende Wirkstoff-Formen vereinigt werden (z.B. eine übliche, magensaftresistente Tablette und eine erfindungsgemäße Tablette).

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist daher die Kombination einer erfindungsgemäßen oralen Darreichungsform mit einer konventionellen (also magensaftresistent überzogenen) Darreichungsform für Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole. Unter "Kombination" wird in diesem Zusammenhang die fixe oder freie Kombination verstanden.

Bei der fixen Kombination liegen beide Darreichungsformen in einer einzigen Dosiseinheit vor (z.B. in einer gemeinsamen Tablette mit äußerem konventionellen Aufbau und innerem erfindungsgemäß überzogenem Kern, in einer Kapsel enthaltend konventionell überzogene Pellets und erfindungsgemäße Pellets, oder insbesondere in einer Kapsel enthaltend zwei oder mehrere Tabletten, wovon mindestens eine der erfindungsgemäßen Spezifikation entspricht).

Bei der freien Kombination liegen die beiden Darreichungsformen (die erfindungsgemäße und die konventionelle) in getrennten Dosiseinheiten vor, die in einer gemeinsamen Packungseinheit oder in getrennten Packungseinheiten enthalten sein können. Bei einer gemeinsamen Packungseinheit können beispielsweise die unterschiedlichen Darreichungsformen in Form von Kapseln oder Tabletten in nebeneinander liegenden Reihen in einer Blisterverpackung angeordnet sein. Zu dem vom Arzt angegebenen Zeitpunkt würde der Patient jeweils eine Kapsel oder Tablette jeder Reihe innerhalb eines kurzen Zeitabstands (insbesondere innerhalb von 5 Minuten) nacheinander zu sich nehmen.

Unabhängig davon, ob eine fixe oder freie Kombination vorliegt, ist die Compliance bei der erfindungsgemäßen Kombination auf jeden Fall erheblich größer, als wenn zwei konventionelle Darreichungsformen in einem größeren zeitlichen Abstand (beispielsweise im Abstand von 3 bis 12 Stunden) eingenommen werden müßten.

Die durch die fixe bzw. freie Kombination simulierte zweifache Wirkstoffgabe in größerem zeitlichen Abstand führt (verglichen mit derselben Wirkstoffdosis als Einmalgabe) bei den Patienten zu einer geringeren Schwankungsbreite bei den Wirkstoff-Blutspiegeln und darüber hinaus zu einer schnelleren Symptombefreiung.

Bevorzugt ist in diesem Zusammenhang die fixe Kombination, besonders die Kombination von erfindungsgemäßen und konventionellen Pellets und ganz besonders die Kombination von erfindungsgemäßen und konventionellen Tabletten in einer Kapsel.

Die Behandlungsdosis für einen erwachsenen Patienten beträgt bezüglich der Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole oder ihrer pharmazeutisch verträglichen Salze etwa 5 mg bis 100 mg, insbesondere 10 mg bis 80 mg, bevorzugt 20 mg bis 40 mg pro Tag, berechnet auf die freie Säure. Diese Behandlungsdosis kann bei der erfindungsgemäßen Kombination auf die beiden Darreichungsformen gleichmäßig oder ungleichmäßig verteilt werden. Bevorzugt ist eine mehr oder weniger gleiche Verteilung, z.B. 20 mg der erfindungsgemäßen Darreichungsform und 20 mg der konventionellen (magensaftresistent überzogenen) Darreichungsform, jeweils bezogen auf die freie Säure.

Die erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen bzw. die erfindungsgemäßen Kombinationen können ihrerseits wiederum mit anderen Arzneimitteln kombiniert werden, insbesondere mit antimikrobiellen Mitteln, wie sie für die Bekämpfung des Keimes *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) eingesetzt werden. Als für die Bekämpfung des Keimes *H. pylori* geeignete antimikrobielle Mittel seien Bismutsalze [z.B. Bismutsubcitrat, Bismutsubsalcilat, Ammoniumbismut(III)kalium-citrat-dihydroxid, Bismutnitrat-oxid, Dibismut-tris(tetraoxodialuminat)], insbesondere aber β -Lactam-Antibiotika, beispielsweise Penicilline (wie Benzylpenicillin, Phenoxymethylpenicillin, Propicillin, Azidocillin, Dicloxacillin, Flucloxacillin, Oxacillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Ampicillin, Mezlocillin, Piperacillin oder Azlocillin), Cephalosporine

(wie Cefadroxil, Cefaclor, Cefalexin, Cefixim, Cefuroxim, Cefetamet, Cefadroxil, Ceftibuten, Cefpodoxim, Cefotetan, Cefazolin, Cefoperazon, Ceftizoxim, Cefotaxim, Ceftazidim, Cefamandol, Cefepim, Cefoxitin, Cefodizim, Cefsulodin, Ceftriaxon, Cefotiam oder Cefmenoxim) oder andere β -Lactam-Antibiotika (z. B. Aztreonam, Loracarbef oder Meropenem); Enzyminhibitoren, beispielsweise Sulbactam; Tetracycline, beispielsweise Tetracyclin, Oxytetracyclin, Minocyclin oder Doxycyclin; Aminoglycoside, beispielsweise Tobramycin, Gentamicin, Neomycin, Streptomycin, Amikacin, Netilmicin, Paromomycin oder Spectinomycin; Amphenicole, beispielsweise Chloramphenicol oder Thiamphenicol; Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, beispielsweise Clindamycin, Lincomycin, Erythromycin, Clarithromycin, Spiramycin, Roxithromycin oder Azithromycin; Polypeptid-Antibiotika, beispielsweise Colistin, Polymixin B, Teicoplanin oder Vancomycin; Gyrasehemmer, beispielsweise Norfloxacin, Cinoxacin, Ciprofloxacin, Pipemidsäure, Enoxacin, Nalidixinsäure, Pefloxacin, Fleroxacin oder Ofloxacin; Nitroimidazole, beispielsweise Metronidazol; oder andere Antibiotika, beispielsweise Fosfomycin oder Fusidinsäure genannt, wobei diese antibakteriell wirksamen Substanzen – zusammen mit den erfindungsgemäßen oralen Darreichungsformen bzw. mit den erfindungsgemäßen Kombinationen - allein verabfolgt werden oder auch miteinander kombiniert sein können. Als Kombinationen antibakteriell wirksamer Substanzen seien beispielsweise Amoxicillin plus Metronidazol, Clarithromycin plus Metronidazol und Amoxicillin plus Clarithromycin genannt.

Patentansprüche

1. Orale Darreichungsform für Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole und ihre Salze, dadurch gekennzeichnet, daß sie den Wirkstoff zusammen mit Tablettensprengmittel enthält und mit einem an sich für Retardierungen üblichen Filmüberzug versehen ist.
2. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazol um Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Rabeprazol, Leminoprazol oder Nepaprazol handelt.
3. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazol um Pantoprazol handelt.
4. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Tablettensprengmittel um Crospovidone handelt.
5. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Tablettensprengmittel um Crospovidone mit einem Anteil am Tablettenkern von 20 – 35 Gew.-% handelt.
6. Darreichungsform nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Filmüberzug um Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit quartären Ammoniumstrukturen handelt.
7. Kombination bestehend aus einer Darreichungsform gemäß Anspruch 1 und einer Darreichungsform eines Pyridin-2-ylmethylsulfinyl-1H-benzimidazols mit magensaftresistentem Überzug.
8. Darreichungsform nach Anspruch 1 in Kombination mit oder zur kombinierten Anwendung mit einem antimikrobiellen Mittel.
9. Kombination nach Anspruch 7 in Kombination mit oder zur kombinierten Anwendung mit einem antimikrobiellen Mittel.
10. Anwendung von Darreichungsformen und Kombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 9 bei der Behandlung von Erkrankungen des Magens.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine orale Darreichungsform für Pyridin-2-yl-methylsulfinyl-1H-benzimidazole und ihre Salze, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie den Wirkstoff zusammen mit Tablettensprengmittel enthält und mit einem an sich für Retardierungen üblichen Filmüberzug versehen ist.

THIS PAGE BLANK (USPTO)